

*Semmelweis Egyetem ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika
(igazgató: Horváth Attila dr. egyetemi tanár)*

A dermatitis herpetiformis patogenezise Pathogenesis of dermatitis herpetiformis

SÁRDY MIKLÓS DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerző a jelen irodalmi áttekintő munkájában a dermatitis herpetiformis patogenezisét írja le és elemzi az elmúlt néhány évben egyre nagyobb mennyiségben rendelkezésre álló kísérletes adatok tükrében. Ennek során vázolja a dermatitis herpetiformis hajlamossító tényezőit, kiváltó faktorait, és részletezi azokat a kórélettani lépéseket, melyek végül a bőrtünetek kialakulásához vezetnek.

Kulcsszavak:
dermatitis herpetiformis - coeliakia -
transzglutamináz

SUMMARY

In this work, the author reviews the pathogenesis of dermatitis herpetiformis analysing the experimental data which have significantly grown for the last few years. The predisposing and inducing factors are summarised as well as the pathophysiological steps leading to the development of skin symptoms detailed.

Key words:
dermatitis herpetiformis - coeliac disease -
transglutaminase

Rövidítések: DH: dermatitis herpetiformis; EMA: endomysium antitest; GSzB: gluténszenzitív betegség; TG: transzglutamináz; TGk: keratinocita (1-es típusú) transzglutamináz; TGc: szöveti (celluláris, 2-es típusú) transzglutamináz; TGe: epidermalis (3-as típusú) transzglutamináz; TGx: 5-ös típusú transzglutamináz.

A dermatitis herpetiformis (DH) ritka (prevalenciája kb. 1:2500-10 000 között mozog), hevesen viszkető, polymorf klinikai képet, sokszor vesiculo-bullosus jelenségeket mutató bőrbetegség, melyet először Louis Adolphus Dühring (1845-1913) írt le 1884-ben (1). Dühring a DH-t tisztán dermatológiai eredetűnek vélte, és ma már tudjuk, hogy többféle kórképet nevezett így, mert annak idején a bullosus bőrbetegségeket még nem tudták biztonsággal elkülöníteni egymástól. Civatte és Costello munkáiból azonban hamarosan kiderült, hogy a bullaképződés szintje, ill. a szulfonamidokra adott javulás elkülönít egymástól bizonyos entitásokat, főleg a pemphigus csoportot és a DH-t (2, 3). Marks és mtsai 1966-ban felfedezték, hogy coeliakiára jellemző vékonybél-elváltozások találhatók DH-ban (4), így hamarosan igazolták, hogy a DH egy nagyobb betegségrcsoport, a glutén-szenzitív betegség (GSzB) egyik formája (5-7). Ide tartozik még a coeliakia is, mely olyannyira gyakori krónikus vékonybél kórkép, hogy lappangó formáit is figyelembe véve népbetegségnek számít: prevalenciája 1:100-300 között mozog Európában (8), s nagy valószínűséggel hazánkban is, valamint Sárdy és mtsai, még nem publikált megfigyelés (9). A DH mai definíciója és így a többi immunbullosistól való elkülöníthetősége azonban csak akkor született meg, amikor Dick és mtsai (10), valamint van der Meer és mtsai (11) leírták az immunglobulinok jelenlétét a bélben, ill. a bőrben. Később Kárpáti és mtsai igazolták a jejunalis IgA specifikus voltát (12). Az

immunglobulinok kicsapódásának ultrastrukturális helyét is meghatározták mind a bélben, mind a bőrben (13-16). Mivel azonban a DH-os betegek szérumában nincsenek immunhisztokémiai módszerekkel detektálható bőrstruktúra-ellenes antitestek (10), és az IgA nem is eluálható a bőrből olyan hagyományos biokémiai módszerekkel, melyekkel az immunkomplexek általában kivonhatók (17-19), csak mintegy két évvel ezelőtt – a coeliakia autoantigénjének (szöveti vagy celluláris transzglutamináz, TGc) azonosítása után (20, 21) – tudtuk a DH autoantigénjét, az epidermalis transzglutaminázt (TGe), identifikálni (22).

Az autoantigének identifikálása azonban jelentős lendületet adott a GSzB kutatásának, melybe immár a TG-kutatók is bekapcsolódtak. Ennek köszönhetően egy óriási lépéssel közelebb kerültünk a DH patogenezisének megfejtéséhez is, noha még számos homályos részlet vár felderítésre. A jelen munka a DH patogenezis kutatás pillanatnyi állását foglalja össze, előrevetítve a jövőbeli teendőket is.

A DH patogenezisének összetevői

A DH kialakulásában eddigi tudásunk szerint legalább három fő tényező játszik döntő szerepet: genetikai fogékonyság, gluténfogyasztás és kóros immun-, ill. autoimmun folyamatok. A következőkben e három összetevőt fogom részletezni.

1. A DH genetikája

Hogy pontosan mely gének hajlamosítanak DH-ra, még nem teljesen ismert, az azonban már bizonyos, hogy egyes HLA- és non-HLA gének nélkül DH nem alakul ki. A GSzB különböző formáiért (coeliakia és DH) felelős gének jelen ismereteink szerint nagy valószínűséggel azonosak, ezt támasztja alá egyrészt az a tény, hogy monozygota ikrekben coeliakia és DH párhuzamosan is kialakulhat (23-25), másrészt a két kórkép közötti genetikai különbséget feltáró kutatások sem zárultak eddig pozitív eredménnyel (26). Ezért a továbbiakban a két kórformát GSzB néven együttesen említem.

A GSzB-re való hajlam (de nem maga a betegség!) autoszomális recesszíven öröklődik (27). Hogy mely non-HLA gének játszanak ebben döntő szerepet, az még csak részlegesen ismert, az azonban már bizonyítást nyert, hogy a HLA gének közül több mint 90%-ban a HLA-DQA1*0501, DQB1*02 (ezek az allélok kódolják a II. osztályú, heterodimer, szerológiai módszerekkel HLA-DQ2-nek bizonyuló molekulát), a többi esetben pedig a HLA-DQA1*03, DQB1*0302 allélok felelősek (ez utóbbiak a DQ8 molekulát kódolják) (28).

A fentiek értelmében GSzB fennállása kizárható mindenki, aki HLA-DQ2 és -DQ8 negatív, azonban a hordozó egyének csak a hajlamot hordozzák, nem lesznek feltétlenül betegek. Hogy mitől függ, ki betegszik meg, s ki marad (glutén-fogyasztás ellenére is) egészséges, jelenleg még nem ismert. Az azonban bizonyos, hogy a DH-ban szenvedő betegek elsőfokú rokonai között kb. 10% a GSzB előfordulása, s ebből a rokonok 42%-ában DH-t, 58%-ában coeliakiát diagnosztizálnak (29).

2. A glutén, az ártalmas fehérje komplex

Az 1920-as évekig a coeliakiát nem tudták effektíven kezelni, míg fel nem merült, hogy keményítő-érzékenység lenne az oka, s ezt követően hús-tej-banán, ill. gyümölcs-zöldség diéta mellett gyógyíthatóvá vált. Nem sokkal később (1932) a holland gyermekgyógyász, *Dicke*, igazolta a glutén kóroki szerepét (30).

A glutén (vagy magyarul siker) a gabonafélék szemtermésében jelenlévő fehérje komplex, mely a nedves liszt (csiriz) ragadós tulajdonságáért, a tészta rugalmasságáért és nyújthatóságáért felelős. Növényélettani szempontból tartalék tápanyagnak tekinthető, mely a csírázás során nitrogén forrásul szolgál a gabona embrió számára. Oldékonyság szerint alapvetően két csoportra osztható: prolaminokra és gluteninekre. A glutén szentitívásért felelős prolaminok leginkább 70%-os etanolban oldódnak, azonban a két frakció ilyen egyszerűen sajnos nem választható szét tökéletesen. Csak a búza, a rozs és az árpa prolaminjai (azaz a gliadinok, a szekalinok és a hordeinek) toxikusak a coeliakiás betegekre, és abban különböznek a többi gabonaféle prolaminjaitól, hogy igen magas a glutamin (>32 mol%), a prolin (>15 mol%) és a hidrofób aminosav tartalmuk (kb. 19 mol%, főleg fenilalanin (31)). A zab, a rizs, a kukorica és a köles prolaminjai ezzel szemben ártalmatlanok (amennyiben a termesztés és feldolgozás során nem kontaminálódnak egyéb gabonafélékkel). A toxi-

kus komplexekben található prolamin polipeptidek önmagukban is kóros reakcióhoz vezethetnek, toxicitásuk azonban jelentős mértékben fokozódik, ha bizonyos glutamin oldalláncokat valamely TG enzim deamidál (ld. 3.1.). Emellett nagyon fontosnak tűnik a fogyasztott glutén mennyisége mellett az első glutén-expozíció ideje is: minél fiatalabb korban kapnak a csecsemők glutént, annál gyakoribb a coeliakia incidenciája (32).

3. Immun- és autoimmun folyamatok

A duodenumba, ill. a vékonybélbe jutó glutént a gyomorsav, ill. a bélnedv enzimek modifikálják, de nem tudják hatástalanítani. A glutén magas glutamin-, prolin- és hidrofób aminosav tartalmú polipeptidjei felszívódnak, és valószínűleg egyes glutamin oldalláncok deamidációját követően immunválaszt indukálnak. A TGc katalizálta deamidáció és auto-kereszt-kötés során kifejezetten immunogén, sőt autoimmunogén polipeptidek keletkeznek. Hogy megértsük, miért, ahhoz előbb ismerkedjünk meg a TG enzimes családdal!

3.1 A transzglutaminázok általában

A TG-k egy hatalmas, univerzális enzimes család, melynek tagjai valamennyi pro- és eukaryota sejtben jelen vannak, azaz a baktériumokban, gombákban, növényekben és állatokban is találunk legalább egy izoenzimet. Nagyon szer-teágzó az élettani szerepük, emlőskben jelenleg kilenc izoenzim ismert, melyek hatféle reakciót képesek katalizálni (33). Annak ellenére, hogy az izoenzimek szekvenciája – főleg a katalitikus centrum körül – erősen konzervált, funkcióik igen eltérőek, sőt az izoenzimek nem mindig tudják egymást helyettesíteni sem. Például a keratocycyta TG (TGk) mutáció esetén kieső funkcióját nem képes más izoenzim átvenni, így jön létre a lamellaris ichthyosis (34, 35).

A TG-k nevüket Waelsch és mtsaitól kapták, akik a kereszt-kötési reakciót elsőként írták le az 1950-es évek végén (36). Azonban hamarosan kiderült, hogy az első kereszt-kötési reakciót Barkan és Gaspar (37), az első TG-t pedig két magyar biokémikus, *Laki Kálmán* és *Lóránd László*, észlelte. *Laki* és *Lóránd* 1948-ban publikálta azon megfigyelését, hogy a fibrin oldhatatlanságát egy Ca^{2+} -dependens enzim okozza (38), de csak 1966-ban derült ki, hogy az időközben XIII. véralvadási faktornak (*Laki-Lóránd faktor*) elnevezett fehérje is egy TG izoenzim, mely a fibrin kereszt-kötését katalizálja (39). A TG-k nomenklatúrája az évtizedek során igen bonyolulttá vált. Egyrészt új funkciók felfedezése során új nevet kapott akár egy már ismert enzim is (pl. a G-proteinként is működő TGc-t G_{oh} -nak nevezték el), másrészt a különböző, egymáshoz hasonló szerkezetű izoenzimeket csak nehezen tudták elkülöníteni. Emiatt számos szinonima született, míg végül a konfúz helyzetet számozással oldották meg úgy, hogy TGM rövidítés jelzi a gént, TG a proteint, és minden emlős izoenzim egy számot kapott, kivéve a XIII. faktort és a TG aktivitást nem mutató erythrocyta band 4.2 fehérjét, melyek megtarthatták eredeti nevüket (*1. táblázat*). E nomenklatúra előnye még, hogy az újonnan felfedezett tago-

TG izoenzim	XIIIa faktor	TGk	TGc	TGe	TGp	TGx	TGy	TGz	EB4.2
A gén neve	F13A1	TGM1	TGM2	TGM3	TGM4	TGM5	TGM6	TGM7	EPB42
Kromoszomális lokalizáció	6p24-25	14q11.2	20q11-12	20q11	3p21-22	15q15.2	20q11	15q15.2	15q15.2
A gén mérete	~160kb	~14kb	~37kb	~43kb	~35kb	~35kb	~45kb	~26kb	~20kb
Aminosavak száma az első metionin nélkül	731	816	686	692	683	719	706	709	690
Molekulatömeg (kDa)	~83	~106	~77	~77	~77	~81	~79	~80	~72
Primer molekula tulajdonságok	Zimogén formában fordul elő, 2 katalitikus a és 2 nem katalitikus b alegység képezi	Zimogén formában fordul elő, proteolitikus aktiválással trimerré alakul (67/33/10 kDa), citoszolikus és membrán-asszociált is lehet	Monomer formában fordul elő, extra- és intracellulárisan is detektálható	Zimogén formában fordul elő, proteolitikus aktiválással dimerré alakul (51/27 kDa), csak citoszolikus fehérje, az 51 kDa része aktív	Monomer formában fordul elő,	Monomer formában fordul elő, 3 alternatív hasítási variánsa ismert	?	?	Monomer formában fordul elő, beépül a membránba
Keresztkötő aktivitás	Van	Van	Van	Van	Van	Van	?	Van?	Nincs
GPT hatása a keresztkötő aktivitásra	Nincs hatás	Nincs hatás	Gátlás	Gátlás	Gátlás	Gátlás	?	?	–
Ca ²⁺ -aktiváció	Igen	Igen	Igen	Igen	Igen	Igen	?	Igen?	–
Proteolitikus aktiváció	Igen	Igen	Nem	Igen	Nem	Nem	?	?	–
Jelenlét a bőrben	Igen	Igen	Igen	Igen	Nem	Igen	Nem?	Igen	Igen
Jelenlét más sejtekben ill. szövetekben, szervekben	Vérplasma, thrombo- és monocyták, macrophagok, hepatocyták, chondrocyták, placenta	Epidermalis és szőrtüsző keratinocyták, el nem szarusodó laphám epithelje, endometrium, pancreas és emlő nagyobb kivezetőcsövei	Szinte mindenütt	Egér: agy, nyelőcső, gyomor, lép, vékonybél, herék, vázizom; ember: vese, tüdő, agy, vázizom.	Gyakorlatilag csak a prostata, bár nyálmirigyekben is kimutatható igen kis mennyiségben	Szinte mindenütt	?	Szinte mindenütt	Erythro- és thrombocyták, foetalis máj és vese, felnőtt agy és vese?
Hiányának konzekvenciái emberben	Haemophilia, spontán abortus	Lamellaris ichthyosis	Időskori típusú diabetes fiatalokban (MODY)	Ismeretlen	Ismeretlen	Ismeretlen	Ismeretlen	Ismeretlen	Fokozott erythrocyta fragilitás (spherocytosis, haemolyticus anaemia)

kat könnyű egyértelműen besorolni. Tekintettel azonban arra, hogy a hagyományos nevek a funkcióra is utalnak, és a TG-kutatásban járatosnak a számok megkülönböztetése nehézségeket okozhat, e munkában a hagyományos neveket használom.

A TG-k katalizálta, Ca^{2+} -dependens poszttranszlacionális modifikáció a szubsztrát protein bizonyos glutamin oldalláncainak kovalens keresztkötését eredményezi vagy egy primer aminnal vagy egy (saját vagy másik) protein, ill. polipeptid lizinjének oldalláncával (NH_3 felszabadulása közben). Az utóbbi esetben keletkezett kovalens kötést γ -glutamil- ϵ -lizin izopeptid kötésnek hívjuk, mely fiziológias környezetben a fehérjék irreverzibilis polimerizációjáért felelős, amely pl. az apoptózis, a véralvadás vagy a keratinizáció során elengedhetetlen. Ha azonban aminoszoport nem áll rendelkezésre, a TG – szignifikánsan lassabban – vízmolekulával is képes reagálni, ebben az esetben deamidáció történik, és a (fiziológias környezetben) pozitív töltésű glutamin helyén negatív töltésű glutamát keletkezik. Nagy mennyiségű enzim és kevés szubsztrát jelenlétében pedig autokatalízis is létrejöhet, azaz egyes TG izoenzimiek (XIII. faktor, TGc, TGx) keresztköthetik magukat saját vagy más molekulákkal (33, 40).

A bőrben hat TG izoenzim található, öt (TGk TGc, TGe, TGx és TGz) főleg az epidermisben, ill. a bőrfüggelékek hámszövetében, a XIII. véralvadási faktor pedig a dermalis dendritikus sejtekben. A TGk, a TGe és a TGx bizonyosan, a TGc és a TGz valószínűleg szerepet játszik az elszarusodás folyamatában (33, 40).

3.2 A TGc tulajdonságai

A TGc (szöveti, celluláris TG, TG2) egy multifunkcionális enzim, mely csaknem valamennyi emlőssejtben és mind extra-, mind pedig intracellulárisan megtalálható (33). Feltételezések szerint szerepet játszik az extracelluláris mátrix stabilizálásában az embrionális fejlődés és a sebgyógyulás során, G-proteinként a hormon receptor szignáltranszdukcióban, a receptor-mediált endocitózisban, a sejtadhézióban, a hámszövet keratinizációja során a szaruboríték kialakításában és a programozott sejthalálban (41). Ezen funkciói azonban vagy nem specifikusak, vagy más izoenzimiek segítségével kompenzálhatóak, mivel egerekben a TGM2 gén kiütése esetén semmilyen komolyabb makro- vagy mikroszkópos elváltozás nem észlelhető (42, 43). A GSzB szempontjából fontos tény, hogy a TGc a vékonybél epitheliumában és a stromában is kimutatható, GSzB-ben ráadásul az egészségeseknél nagyobb koncentrációban és aktivitásban (44). A GSzB-n kívül azonban számos más betegség kialakulásában is felvetették szerepét (autoimmun hepatitis, SLE, myasthenia gravis, haemolyticus anaemia, bullosus pemphigoid, Goodpasture szindróma, rheumatoid arthritis, amyotrophiás lateralsclerosis, sclerosis multiplex, Crohn betegség, Alzheimer-kór, Huntington chorea, Parkinson-kór, paralysis progressiva supranuclearis, atrophia dentatorubralis-pallidolusialis, atrophia muscularis spinobulbaris, néhány spinocerebellaris ataxia forma, egyes rosszindulatú daganatok, HIV-fertőzés, cataracta, atherosclerosis és az inclu-

siós testecskékkal járó myositis) (45). Többnyire a TGc fokozott keresztkötő aktivitását teszik felelőssé e kórállapotok kialakulásáért, a GSzB-ben játszott szerep azonban egészen más.

3.3 A TGe tulajdonságai

A TGe egy intracelluláris fehérje, mely a TGk-hoz hasonlóan a keratinocita szaruboríték stabilizálásában játszik szerepet, így a két enzimnek hasonló (részben azonos) szubsztrátjai vannak, pl. a szaruboríték tömegének háromnegyedét adó lorikrin, valamint az elafin, a filaggrin, a keratinok, az involucrin, a cisztatin α , a „kis prolinban gazdag proteinek”, a dezmozoplakin és a trichohialin (46, 47). A TGe hiányának következményei még nem ismertek. Az epidermisben a TGe expressziója a keratinizációval párhuzamosan fokozódik, azaz nincs jelen a basalis keratinocytákban, de maximális a koncentrációja a stratum granulosumban (22, 40). A szőrtüszőkben is nagy mennyiségben található, innen ered korábbi neve: szőrtüsző TG. A dermisben fiziológiásan nem fordul elő (22, 40). Más szervekben is leírták jelenlétét (pl. vese-, agy- és izomszövet) (22, 48, 49), de részletes szövettani és funkcionális analízis mindmáig nem történt. Működését Ca^{2+} -ionokon kívül limitált proteolízis is szabályozza kifejezett térszerkezet-változást is okozva, melynek hatására aktivitása a proenzim formákhoz képest 2-3 nagyságrenddel is megnő (50). A Ca^{2+} -dependencia miatt csak differenciálódásnak indult keratinocytákban tud aktiválódni.

4. A DH patogenezeise mai ismereteink szerint

Megfelelő genetikai hajlam és gluténfogyasztás fennállása esetén tehát a glutén ártalmas peptidjei, pl. a búzában lévő gliadinok, felszívódnak a vékonybélben, és eközben a TGc, melynek jelenléte az enterocyták basalis és apicalis felszínén, sőt a lysosomákban is kimutatható, kapcsolatba tud lépni velük (Zimmer KP és mtsai, szóbeli közlés). Fiziológias körülmények között a vékonybél epithelsejtjei között lévő szoros kapcsolat miatt az 500 Da feletti molekulású polipeptidek, ill. fehérjék nem kerülhetnek a bélszövet megkerülésével a lamina propria (és így a glutén sem). A di- és tripeptidekkel ellentétben a nem tökéletesen hidrolizált polipeptidek nem specifikus transcytosis útján is felszívódásra kerülhetnek, de ekkor a lysosomában bomlanak le több mint 90%-ban. Emiatt az elfogyasztott teljes fehérjemennyiségnek csak töredéke éri el a lamina propriát úgy, hogy immunogén epitópjait megőrizze (51). Viszont csecsemő- és kisgyermekkorban, valamint vélhetőleg egyes gastrointestinalis kórképek (pl. pancreas insufficientia), metabolikus stressz (pl. nagyobb műtéti beavatkozások) és enteritisek (pl. adenovírus, Id. 52 és 53), ill. már fennálló coeliakiás bélelváltozások kapcsán a bél barrierfunkciója elégtelenné válhat, ami lehetővé teszi, hogy a fiziológias mértéknél nagyobb arányban jussanak immunogén gliadin polipeptidek a lamina propria (54). Emellett néhány gliadin polipeptid proteáz-rezisztensnek is bizonyult (54). A gliadin magas glutamin-prolin- és hidrofób aminosav tartalmú polipeptidjei a TGc

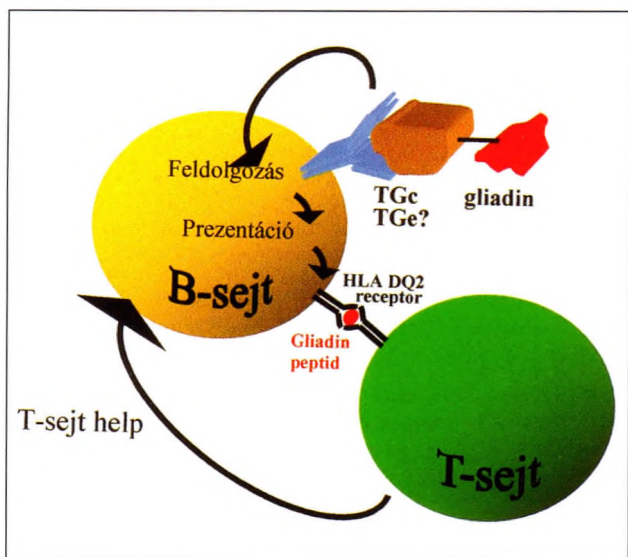
kitűnő szubsztrátjai, és így a glutamin oldalláncok egy részének deamidációját, ill. ezáltal a polipeptidek negatív irányú töltésváltozását követően, mely talán az enterocyták lysosomáinak alacsony pH-jú közegében történik (Zimmer KP és mtsai, szóbeli közlés), immunválaszt indukálnak a genetikailag hajlamos egyéneknél. Azok a bélfalból kimutatható T-sejt klónok, melyek HLA-DQ2 vagy -DQ8 molekulákat hordoznak a felszínükön, s natív gliadin polipeptidekkel reagálnak, csak kis számban vannak jelen, és csak mérsékelten reakcióképesek, mert a natív gliadin csak enyhén immunogén (55). A deamidált gliadin polipeptideket azonban e klónok sokkal hatékonyabban felismerik, mivel a DQ2 és DQ8 molekulák antigénkötő helyei sok pozitív töltésű aminosav gyököt tartalmaznak, így erősen vonzzák a deamidált, azaz negatív töltésűvé vált glutamát gyököket (56, 57), sőt ma már azt is tudjuk, hogy a fenti történések *in vivo* is lejátszódnak (58).

Ez normális esetben még mindig csupán heves immunválaszt eredményezne, azonban a lysosomákban feltételezhetően TGc katalizálta auto-keresztződés is létrejön, melynek során autoimmunogén neoantigének keletkeznek. Ezt a kórfolyamatot feltételezi Sollid és mtsainak hipotézise (1. ábra, 59, 28). A HLA-DQ2 és -DQ8 molekulákat hordozó antigén prezentáló sejtek hatékonyan aktiválják a gliadin-specifikus CD4+ Th-sejteket, melyek gyulladást keltenek, és aktiválják mind a humorális, mind a celluláris immunrendszert. A probléma azonban ott van,

hogy a szolubilis autoantigénnel szembeni tolerancia a CD4+ Th-sejtek szintjén szabályozott, azaz minden szolubilis autoantigénre léteznek specifikus B-sejtek, melyek csak azért inaktívak, mert az ezen autoantigénekre specifikus Th-sejteket az immunrendszer érése során eliminálta a thymusban. A helyzet azonban gyökeresen megváltozik, ha az auto-keresztződési reakció során egy adott gliadin polipeptidhez kovalens kötéssel TGc kötődik. Ekkor ugyanis a TGc-specifikus B-sejtek felszínükön nem csupán TGc-epitópokat, hanem gliadin-epitópokat is prezentálni fognak, azaz természetellenes módon gliadin-specifikus T-sejtek tudnak TGc-specifikus B-sejteket aktiválni, aminek hamarosan TGc-ellenes autoantitest képzés lesz az eredménye. Emellett természetesen a gliadin és a gliadin-TGc neoepitóp komplex ellen irányuló antitest termelés is detektálható (60). Amennyiben azonban a gluténfogyasztás megszűnik, a TGc-ellenes autoimmun válasz is lassan lecseng. Vagyis más autoimmun betegségekkel szemben GSzB-ben hiába van jelen az autoantigén még mindig nagy mennyiségben, a trigger faktor hiányában az autoimmun reakció felfüggesztődik. Hasonló patogenezis figyelhető meg heparin-indukált thrombocytopeniában és thrombosisban is, amelyben a heparin adásának felfüggesztése után a thrombocytá-ellenes autoantitestek titer szintén lecsökken (61).

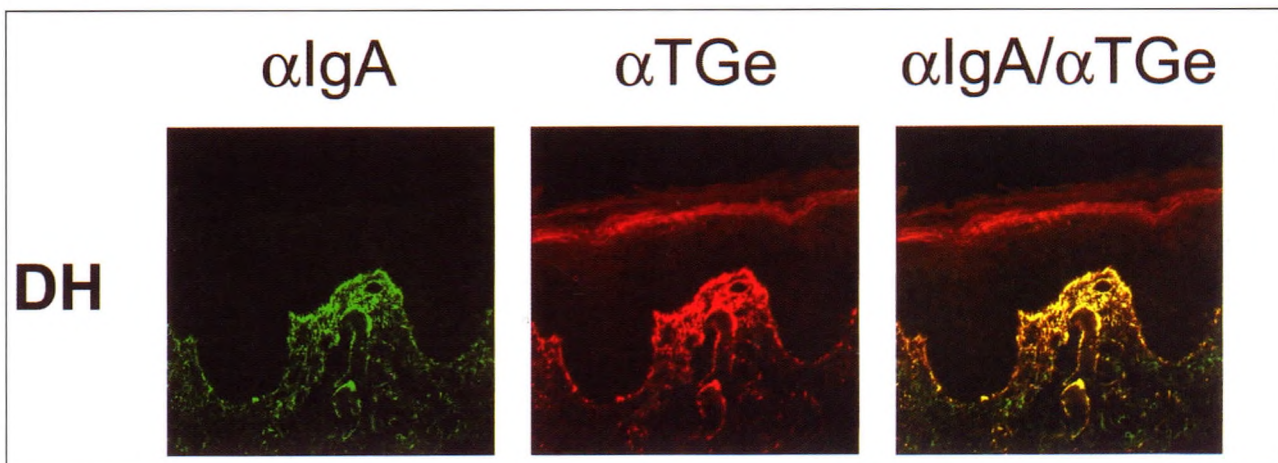
A B-sejt aktiváció végeredménye mind coeliakiában, mind DH-ban TGc-ellenes IgA antitestek termelése lesz (20, 21), melyek egyrészt kimutathatók a keringésből TGc ELISA-val és EMA-vizsgálattal, másrészt *in vivo* is kötődnek a beteg különböző kötőszövetéhez, pl. a tápcsatorna részeihez, nyirokcsomókhoz, májhoz, vázizom endomysiumhoz (62). Ma már az is bizonyos, hogy az endomysium-, a retikulín- és a jejunum-ellenes antitestek identikusak, és mindhárom a TGc ellen irányul (63, 64).

A fenti immun- és autoimmun folyamatok hatására gyulladás alakul ki a vékonybélben, s ez okozza a GSzB-ben szenvedők enteropathiáját, felszívódási zavarát s a vékonybél-biopsziás mintákban látható, jellegzetes eltéréseket (boholyatrophia, intraepithelialis lymphocytosis, crypta hyperplasia, kóros IgA depozitumok, az IgA-tartalmú és a γ/δ receptor pozitív intraepithelialis T-sejtek magas száma). Ebben a celluláris immunválasz szerepe kétségtelen, azonban arra a kérdésre, hogy a keringő TGc-ellenes autoantitestek patogén avagy csak marker tényezőknek tekintendők-e, még mindig nem lehet egyértelmű választ adni. Egyrészt ezen autoantitestek a TGc-t aktiválni és gátlani is tudják (65, 66, Király R. és mtsai, szóbeli közlés), ami ellene szól annak a hipotézisnek, hogy a TGc-ellenes antitestek a gliadin deamidációját lennének hivatottak meggátolni. Másrészt a vékonybélben a TGc aktiválja a tumor növekedési faktor β -t (TGF- β -t), melynek aktivitása elengedhetetlen a vékonybél epithelium differenciálódásához (65), s a TGc szerepet játszik a sejtdhézióban, ill. az extracelluláris mátrix stabilizációjában is, így feltételezhető, hogy a TGc-t gátló autoantitestek váltják ki indirekt módon a villus atrophitát. Végül a GSzB bizonyos ritka extraintestinalis tünetei (pl. ataxia, epilepsia, IgA nephropathia, myositis) is inkább magyarázhatók egy



1. ábra

Gliadin-specifikus T-sejt aktiválja a TGc-specifikus B-sejtet (59, módosítva a BMJ Publishing Group engedélyével). TGc-specifikus B-sejtek egészséges egyéneknél nem termelnek antitestet, mert a TGc-specifikus Th-sejteket érése során eliminálja az immunrendszer. Azonban ha a kovalensen kötött TGc-gliadin komplexet TGc-specifikus B-sejt veszi fel, és a TGc mellett a gliadin deamidált epitópjait is prezentálja felszínén a HLA DQ2 (vagy DQ8) molekulák révén, akkor egy gliadin-specifikus Th-sejt is képes TGc-ellenes antitest termelést indukálni (28, 59).



2. ábra

Az IgA (FITC festés, zöld) és a TgE (Cy3 festés, vörös) kolokalizációja DH-os beteg papillaris dermisében (konfokális mikroszkópos felvételek). DH-ban a TgE ugyanolyan festődési mintát mutat az epidermisben, mint egészségesek bőrében, azonban jellegzetes precipitátumok láthatók a dermalis papillákban a basalmembrán mentén és az érfaalakban is. E precipitátumokban a TgE és az IgA kolokalizálódik, ahogy azt a jobb oldali kép sárga festődése mutatja.

A TgE detektálásához használt affinitás-tisztított poliklonális antitest nem keresztreagál IgA-val, mert lineáris IgA dermatosisban nem látható sárga festődés. A TgE nincs jelen a dermalis csapadékban (ld. 22).

rendszerbetegség TgE-ellenes keringő autoantitestjeinek vagy immunkomplexeinek távoli hatásával, mint a kizárólag a vékonybélre lokalizálódó sejtes immunválasz, ill. a felszívódási zavar indirekt következményeivel. Ezzel szembenáll azonban az a két megfigyelés, hogy coeliakia súlyos mértékben hypogammaglobulinaemiás betegben is kialakulhat (67), és hogy TgE-ellenes IgG autoantitestek egérmodellben intakt jejunum mellett csupán könnymirigy-tüneteket váltanak ki (60), sőt a TgE teljes hiánya sem vált ki egerekben semmiféle vékonybél rendellenességet (42, 43).

A vékonybél eltérések DH-ban morfológiailag, funkcionálisan és a klinikai képet tekintve is nagyon hasonlóak a coeliakiában látottakhoz, noha általában jóval enyhébbek, sőt teljesen hiányozhatnak is (68). A két kórforma közti különbséget legnagyobb valószínűséggel az eltérő antitest repertoár magyarázza. Mintegy két évvel ezelőtt kutatócsoportunknak sikerült kimutatnia, hogy coeliakiában és DH-ban nem csupán TgE-ellenes, hanem TgE-ellenes IgA ellenanyagok is detektálhatók (22). Coeliakiában valamennyi antitest, dermatitis herpetiformisban pedig az antitestek többsége priméren a TgE ellen irányul, de a magas arányú aminosav szekvencia homológia miatt keresztreagálnak TgE-vel (a két izoenzim aminosav sorrendje 38%-ban identikus, egyes epitópok területén azonban a 64% azonosságot is elérik). A keresztreagáló antitestek mennyisége körülbelül a teljes TgE-ellenes antitest mennyiség 10-20%-át teszi ki. Ezzel szemben DH-ban egy olyan, coeliakiásokból hiányzó antitest populáció is jelen van a keringésben, mely priméren TgE ellen irányul, nem keresztreagál TgE-vel, és aviditása a TgE-hez a TgE-ellenes antitestekhez képest jóval magasabb (22). Azaz dermatitis herpetiformisban nem két, hanem három különböző antitest populáció fordul elő: egy csak TgE-ell-

lenes, egy csak TgE-ellenes és egy közös epitópok ellen irányuló. Mindhárom antitest populáció glutén-dependensnek bizonyult.

A fentiek mellett ma már azt is tudjuk, hogy a DH-os betegek papillaris dermisében immunfluoreszcens technikával látható, diagnosztikus értékű, granuláris IgA csapadékban a TgE megtalálható (2. ábra), míg más izoenzimket (TgK, TgC, TgX) nem lehetett detektálni, és a GSzB-ben szenvedők keringő IgA-ja sem reagált a TgE-n, ill. TgE-n kívül más TG izoenzimmel (TgK, TgX, XIII-as faktor) (22, 69).

A fenti adatok alapján a DH patogenezisét a következőképpen képzeljük el: a genetikai hajlammal bíró egyéneknél a TgE-glutén komplexek kezdetben hasonló immunválaszt váltanak ki, mint coeliakiában (59), azonban valamilyen oknál fogva (talán a trigger mechanizmus más?) nem jön létre manifeszt coeliakia. Mint minden coeliakiás betegnél, ezen antitestek egy része is keresztreagál TgE-vel, de alacsony aviditásúak. A lappangó, tünetmentes betegséget nem ismerik fel, és a beteg továbbra is glutént fogyaszt, majd évekkkel később (a DH-os betegek átlagéletkora a diagnózis felállításakor jóval magasabb a coeliakiásokénál) specifikus TgE-ellenes antitestek jelennek meg a beteg keringésében. Ezek már alacsony aviditásúak TgC-vel, viszont extrém magas aviditásúak TgE-vel szemben. Hogy ezen antitestek priméren TgE-ellenesek vagy a pl. diabetes mellitusban is megfigyelhető epitóp terjedés (70) következtében jönnek létre, ma még nem ismert, és az sem, hogy miért csak a lappangó coeliakiások kis hányadában figyelhető meg ez a reakció, ill. miért olyan ritka a DH manifeszt coeliakia fennállása esetén.

Ezt követően a magas aviditású TgE-ellenes IgA ellenanyagok a keringésbe kerülnek, és valószínűleg már IgA-TgE immunkomplexek formájában csapódnak ki a derma-

lis erek falában (71) és a papillaris dermis kötőszövetében, dominálón a basalmembrán mentén (11). Lehetséges, hogy a TGe aktív, és ezért az immunkomplexet kovalens keresztkötésekkel bizonyos dermalis struktúrákhoz rögzíti. Ez lenne a magyarázata annak, hogy miért marad az IgA stabilan a bőrben akár egy évtizeddel is a gluténmentes diéta bevezetése után (68, 72), és miért nem sikerült extrahálni sem olyan hagyományos biokémiai módszerekkel, melyekkel az immunkomplexek általában kivonhatók a bőrből (17, 18, 19).

Az az elmélet, miszerint DH-ban a vékonybél eredetű IgA a papillaris dermisben immunkomplexek formájában precipitálódik, majd komplementet aktivál és gyulladásos választ indukál, már évtizedekkel ezelőtt megszületett (11, 73), és számos tény alátámasztja. Egyrészt a DH-os betegek szérumban nincsenek immunhisztokémiai módszerekkel detektálható bőrstruktúra-ellenes antitestek (10), másrészt a TGe a bőrön kívül más szervben is előfordul (pl. a vesében), s így keringő immunkomplexek képződésének nincs elvi akadálya. Harmadrészt más keringő immunkomplexek okozta betegségekhez hasonlóan DH-ban is detektálhatók az immunkomplexek (sokszor C3 és néha IgM kíséretében) az érfalakban (71), ill. a vese glomerulusaiban (74). A vasculitis jelei a bőrben gyakran klinikailag is észlelhetők a kezek és lábak pseudopurpuráinak formájában (75 és 3. ábra), a vese érintettség pedig igen ritkán IgA nephropathia klinikai képében manifesztálódik (76), ami azt sugallja, hogy talán a DH-t egyfajta különleges szisztémás vasculitisnek kellene tekintsük. Negyedrészt a szövettani-ultrastrukturális jellemzők is hasonlóak a más keringő immunkomplexek okozta betegségekben megfigyelttekhez (13, 15, 16).

Érdekes, hogy a kicsapódott IgA ellenanyagok tünetes és tünetmentes bőrben is egyaránt megtalálhatók (77). A gyulladásos reakció eliminálja az immunkomplexeket, mert a bullaképződés helyén azok már nem detektálhatók (77). Hogy mi indukálja a gyulladást azon bizonyos jellegzetes predilekciós helyeken, mindmáig nem ismert, mint ahogy az sem, hogyan és miért provokál a jó bőr tüneteket. Az azonban bizonyos, hogy az IgA önmagában nem vált ki gyulladást (sőt egyes vélemények szerint IgA-depozitumok nélkül is létezik DH, ld. 78), és a bőrtünetek jelenléte vagy intenzitása nem áll arányban a kicsapódott IgA-immunkomplexek vagy a C3 komplement mennyiségével (72, 77).

Az IgA eredete sem teljesen egyértelmű. A humán IgA két különböző alosztályra bontható: IgA₁ és IgA₂. Az IgA₁ a szérumban mintegy 75-90%-át adja, azonban a szekretoros IgA összetételében csak másodlagos jelentőségű, és a vékonybél nyirokszövege, a bél-asszociált lymphoid szövet is kisebb mennyiségben termeli, mint az IgA₂-t (79). A DH-os betegekben a keringő immunkomplexek dominálón IgA₂-t tartalmaznak, a papillaris dermisben ezzel szemben kizárólag poliklonális IgA₁ található (80), ami azt sugallná, hogy vagy csak az IgA₁ képes precipitálódni a dermalis papillákban, vagy pedig nem bél eredetűek az IgA₁-immunkomplexek. A



3. ábra

A és B. DH jellegzetes könyéktáji tünetei (A) és palmaris pseudopurpurái (B). Az utóbbiak ritkán és csak átmenetileg láthatók, de meglehetősen specifikusak DH-ra, és feltehetően immunkomplex vasculitist jeleznek.

helyzetet tovább komplikálja, hogy az érfalakban viszont mind IgA₁, mind IgA₂ detektálható (80), noha az IgA/TGe kolokalizáció szempontjából nincsen szemmel látható különbség az érfalak és a papillaris dermis depozitumait illetően (22). Ráadásul Szabó és mtsainak adatai szerint összefüggés található a duodenojejunális, intraepithelialis, IgA-tartalmú, lymphoid sejtek száma, az IgA-tartalmú keringő immunkomplexek mennyisége és a papillaris dermis IgA depozitumainak denzitása között (81).

Bárhogyan jut is a bőrbe az IgA/TGe komplex, a jellegzetes predilekciós helyeken valamilyen egyéb kofafak-

tor(ok) hatására komplementet aktivál (82). Elsőként (CD4+ Th sejtekből álló) perivascularis lymphocytás infiltráció detektálható (77) a citokin-zenekar egyidejű aktiválásával, mely dominálón – de nem kizárólag – a Th2-válaszra jellemző citokinekből áll (pl. tumor nekrozis faktor α ; interleukin-4, -5, -13; granulocyt/macrophag colonia stimuláló faktor, endothelialis adhéziós molekulák) (83, 84). Aktív DH-ban a keringő neutrophil granulocyták már eleve aktiváltak, így a kemotaktikus hatásokra reagálva könnyen és nagy számban követik a lymphocytákat a papillaris dermisbe (85), emellett eosinophilek is jelentős számban detektálhatók (83, 84). A gyulladáshoz természetesen nemcsak a citokin-zenekart, hanem az extracelluláris mátrix degradációjában részvevő enzimeket (mátrix metalloproteinázok, pl. MMP-1, -3 és 13, urokináz plazminogén aktivátor) is aktiválja, melyek károsítják a basalmembránt, oedema keletkezik subepidermalis vesicula-képződéssel, és létrejön a hevesen viszkető, polimorf dermatitis, ill. megjelenhetnek a palmoplantaris pseudopurpurák (3. ábra). A fenti események akár 24 órán belül lejátszódhatnak. A gluténmentes diéta az antitestek képződésének szintjén, a szulfon-származékok, pl. a dapsone, pedig a neutrophil leukocyták lysosomális enzimjei, a mieloperoxidáz és a neutrophil chemotaxis gátlása útján avatkozik be a kóros folyamatokba (86, 87). A jövőben valószínűleg glutén-bontó enterális enzimekkel, ill. TGc-inhibitorokkal is megkísérlik majd a terápiás palettát szélesíteni.

Összefoglalás

A DH patogenezisét illetően tehát az utóbbi évtizedekben jelentősen bővültek ismereteink, bár még mindig sok fontos nyitott kérdéssel kell szembenéznünk: miért csak a GSzB-ben szenvedők néhány százaléka kap DH-t? A TGc elsődleges vagy epítóp terjedés révén másodlagos autoantigén? Egyáltalán van-e szerepük az autoantitesteknek a bél-, ill. a bőrbetegség létrehozásában? Honnan származik a kicsapódott immunkomplex két molekulája, az IgA és a TGc? Miért és hogyan provokálja a jóda a bőrtüneteket? Mi magyarázza a jellegzetes predilekciós helyeket? Miért enyhék, sőt többnyire szubklinikusak a társuló bél- és vesetünetek? Remélem, hogy hamarosan válaszolni tudunk majd e kérdésekre is.

Összefoglalva, a DH a GSzB ritka formája, melyben az enyhe béltünetekhez hevesen viszkető, polimorf bőrtünetek társulnak jellegzetes lokalizációban. Gluténfogyasztás hatására glutén-ellenes sejtés és humorális, valamint TGc és TGc ellenes humorális immunválasz indukálódik, mely a bél- és bőrtünetek kialakulásáért felelős. Más autoimmun betegségekkel ellentétben a DH indukáló és fenntartó faktora, a glutén, nem csupán ismert, hanem relatíve könnyen eliminálható is, így az autoimmun válasz spontán lecsengése megfelelő diétával elérhető. A bőrtünetekért részben a papillaris dermisben (a basalmembrán mentén és vasculitisekhez hasonlóan az erek falában) precipitálódott IgA/TGc immunkomplexek tehető felelősek.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton is szeretném hálás köszönetemet kifejezni Horváth Attila professzor úrnak és Kárpáti Sarolta professzor asszonynak, akik a dermatitis herpetiformis kutatásba való bekapcsolódásomat ösztönözték, lehetővé tették, Ph.D. tanulmányaimat támogatták, és bőrgyógyász-kutatói szemléletemet alapvetően meghatározták. Köszönettel tartozom Menyhárt Ferencné Ildikónak a szövettani minták metszéséért, Szaák Tamásnak a klinikai fotókért, Mats Paulssonnak és Neil Smythnek biokémiai képzésemért, és végül valamennyi, terjedelmi okokból fel nem sorolt kollégámnak és családtagomnak, akik áldozatos többletmunkát vállaltak azért, hogy kutatómunkát végezhessek.

IRODALOM

1. *Duhring L. A.*: Dermatitis herpetiformis. *JAMA* (1884) 3, 225-9.
2. *Civate A.*: Diagnostic histopathologique de la dermatite polymorphe douloureuse ou maladie de Duhring-Brocq. (Histopathological diagnosis of the polymorphic painful dermatitis or Duhring-Brocq disease.) *Ann. Dermatol. Syphil.* (1943) 3, 1-30.
3. *Costello M.*: Dermatitis herpetiformis treated with sulphapyridine. *Arch. Dermatol. Syphil.* (1940) 41, 134.
4. *Marks J., Shuster S., Watson A. J.*: Small-bowel changes in dermatitis herpetiformis. *Lancet* (1966) II (7476), 1280-2.
5. *Fry L., Keir P., McMinn R. M., Cowan J. D., Hoffbrand A. V.*: Small-intestinal structure and function and haematological changes in dermatitis herpetiformis. *Lancet* (1967) II (7519), 729-33.
6. *Fry L., McMinn R. M., Cowan J. D., Hoffbrand A. V.*: Effect of gluten-free diet on dermatological, intestinal, and haematological manifestations of dermatitis herpetiformis. *Lancet* (1968) I (7542), 557-61.
7. *Shuster S., Watson A. J., Marks J.*: Coeliac syndrome in dermatitis herpetiformis. *Lancet* (1968) I (7552), 1101-6.
8. *Fasano A., Catassi C.*: Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* (2001) 120, 636-651.
9. *Korponay-Szabó I. R., Czinner A., Kovács J., Vámos A., Gorácz Gy., Szabó T.*: Milyen gyakori a coeliakia előfordulása a magyar népességben? *Gyermekgyógyászat* (1997) 3, 236-41.
10. *Dick H. M., Fraser N. G., Murray D.*: Immunofluorescent antibody studies in dermatitis herpetiformis. *Br. J. Dermatol.* (1969) 81, 692-6.
11. *Van der Meer J. B.*: Granular deposits of immunoglobulins in the skin of patients with dermatitis herpetiformis. An immunofluorescent study. *Br. J. Dermatol.* (1969) 81, 493-503.
12. *Kárpáti S., Kósnai I., Török É., Kovács J. B.*: Immunoglobulin A deposition in jejunal mucosa of children with dermatitis herpetiformis. *J. Invest. Dermatol.* (1988) 91, 336-9.
13. *Kárpáti S., Meurer M., Stolz W., Schrollhammer K., Krieg T., Braun-Falco O.*: Dermatitis herpetiformis bodies. Ultrastructural study on the skin of patients using direct preembedding immunogold labeling. *Arch. Dermatol.* (1990) 126, 1469-74.
14. *Kárpáti S., Stolz W., Meurer M., Krieg T., Braun-Falco O.*: Extracellular binding sites of IgA anti-jejunal antibodies on normal small bowel detected by indirect immunoelectronmicroscopy. *J. Invest. Dermatol.* (1991) 96, 228-33.
15. *Yaoita H., Katz S. I.*: Immunoelectronmicroscopic localization of IgA in skin of patients with dermatitis herpetiformis. *J. Invest. Dermatol.* (1976) 67, 502-6.
16. *Stingl G., Honigsmann H., Holubar K., Wolff K.*: Ultrastructural localization of immunoglobulins in skin of patients with dermatitis herpetiformis. *J. Invest. Dermatol.* (1976) 67, 507-12.
17. *Eterman K. P., Nefkens M. J., van der Meer J. B.*: Failure to detect specific gluten antigens associated with the immune aggregates in the skin in dermatitis herpetiformis. *Arch. Dermatol. Res.* (1977) 260, 247-52.
18. *Egelrud T., Bäck O.*: Dermatitis herpetiformis. Biochemical properties of the granular deposits of IgA in papillary dermis. Characterization of SDS-soluble IgA like material and potentially antigen binding fragments released by pepsin. *J. Invest. Dermatol.* (1985) 84, 239-45.

19. Jones P., Kumar V., Beutner E. H., Chorzelski T. P.: A simple method for elution of IgA deposits from the skin of patients with dermatitis herpetiformis. *Arch. Dermatol. Res.* (1989) *281*, 406-10.
20. Dieterich W., Ehnis T., Bauer M., Donner P., Volta U., Riecken E. O., Schuppan D.: Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat. Med.* (1997) *3*, 797-801.
21. Dieterich W., Laag E., Bruckner-Tudermann L., Reunala T., Kárpáti S., Zágoni T., Riecken E. O., Schuppan D.: Antibodies to tissue transglutaminase as serologic markers in patients with dermatitis herpetiformis. *J. Invest. Dermatol.* (1999) *113*, 133-6.
22. Sárdy M., Kárpáti S., Merkl B., Paulsson M., Smyth N.: Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J. Exp. Med.* (2002) *195*, 747-57.
23. Kósnai I., Kárpáti S., Török É., Bucsky P., Gyódi É.: Dermatitis herpetiformis in monozygous twins: discordance for dermatitis herpetiformis and concordance for gluten sensitive enteropathy. *Eur. J. Pediatr.* (1985) *144*, 404-5.
24. Jepsen L. V., Ullman S.: Dermatitis herpetiformis and gluten sensitive enteropathy in monozygotic twins. *Acta Derm. Venereol.* (1980) *60*, 353-5.
25. Hervonen K., Karell K., Holopainen P., Collin P., Partanen J., Reunala T.: Concordance of dermatitis herpetiformis and celiac disease in monozygous twins. *J. Invest. Dermatol.* (2000) *115*, 990-3.
26. Karell K., Korponay-Szabó I., Szalai Zs., Holopainen P., Mustalahti K., Collin P., Mäki M., Partanen J.: Genetic dissection between coeliac disease and dermatitis herpetiformis in sib pairs. *Ann. Hum. Genet.* (2002) *66*, 387-92.
27. Greenberg D. A., Hodge S. E., Rotter J. I.: Evidence for recessive and against dominant inheritance at the HLA-"linked" locus in coeliac disease. *Am. J. Hum. Genet.* (1982) *34*, 263-77.
28. Sollid L. M.: Molecular basis of celiac disease. *Annu. Rev. Immunol.* (2000) *18*, 53-81.
29. Reunala T.: Incidence of familial dermatitis herpetiformis. *Br. J. Dermatol.* (1996) *134*, 394-8.
30. Dicke W. K.: Coeliac disease. Investigation of the harmful effects of certain types of cereals on patients with coeliac disease. *Utrechti Egyetem*, 1950.
31. Field, J. M., Shewry P. R., Mifflin B. J.: The purification and characterization of homologous high molecular weight storage proteins from grains of wheat, rye and barley. *Theor. Appl. Genet.* (1982) *62*, 329-36.
32. Weile B., Cavell B., Nivenius K., Krasnikoff P. R.: Striking difference in the incidence of childhood celiac disease between Denmark and Sweden: a plausible explanation. *J. Pediatr. Gastroenterol.* (1995) *21*, 64-8.
33. Lóránd L., Graham R. M.: Transglutaminases: crosslinking enzymes with pleiotropic functions. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* (2003) *4*, 140-56.
34. Huber M., Rettler I., Bernasconi K., Frenk E., Lavrijns S. P. M., Ponc M., Bon A., Lautenschlager S., Schorderet D. F., Hohl D.: Mutations of keratinocyte transglutaminase in lamellar ichthyosis. *Science* (1995) *267*, 525-8.
35. Becker K., Csikós M., Sárdy M., Szalai Zs., Horváth A., Kárpáti S.: Identification of two novel nonsense mutations in the transglutaminase 1 gene in a Hungarian patient with congenital ichthyosiform erythroderma. *Exp. Dermatol.* (2003) *12*, 324-9.
36. Sarkar N. K., Clarke D. D., Waelsch H.: An enzymically catalyzed incorporation of amines into proteins. *Biochim. Biophys. Acta.* (1957) *25*, 451-2.
37. Barkan G., Gaspar A.: Zur Frage der Reversibilität der Fibringerinnung II. *Biochem. Z.* (1923) *139*, 291-301.
38. Laki K., Lóránd L.: On the solubility of fibrin clots. *Science* (1948) *108*, 280.
39. Bruner-Lóránd J., Urayama T., Lóránd L.: Transglutaminase as a blood clotting enzyme. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1966) *23*, 828-34.
40. Candi E., Oddi S., Paradisi A., Terrinoni A., Ranalli M., Teofoli P., Citro G., Scarpato S., Puddu P., Melino G.: Expression of transglutaminase 5 in normal and pathologic human epidermis. *J. Invest. Dermatol.* (2002) *119*, 670-7.
41. Aeschlimann D., Thomázy V.: Protein crosslinking in assembly and remodelling of extracellular matrices: the role of transglutaminases. *Connect. Tissue Res.* (2000) *41*, 1-27.
42. De Laurenzi V., Melino G.: Gene disruption of tissue transglutaminase. *Mol. Cell. Biol.* (2001) *21*, 148-55.
43. Nanda N., Iismaa S. E., Owens W. A., Husain A., Mackay F., Graham R. M.: Targeted inactivation of Gh/tissue transglutaminase II. *J. Biol. Chem.* (2001) *276*, 20673-8.
44. Bruce S. E., Bjarnason I., Peters T. J.: Human jejunal transglutaminase: demonstration of activity, enzyme kinetics and substrate specificity with special relation to gliadin and coeliac disease. *Clin. Sci.* (1985) *68*, 573-9.
45. Kim S. Y., Jeitner T. M., Steinert P. M.: Transglutaminases in disease. *Neurochem. Int.* (2002) *40*, 85-103.
46. Steinert P. M., Marekov L. N.: The proteins elafin, filaggrin, keratin intermediate filaments, loricrin, and small proline-rich proteins 1 and 2 are isodipeptide cross-linked components of the human epidermal cornified cell envelope. *J. Biol. Chem.* (1995) *270*, 17702-11.
47. Csősz E., Keresztesy Zs., Fésűs L.: Transglutaminase substrates: from test tube experiments to living cells and tissues. *Minerva Biotech.* (2002) *14*, 149-53.
48. Kim S. Y., Grant P., Lee J. H., Pant H. C., Steinert P. M.: Differential expression of multiple transglutaminases in human brain. Increased expression and cross-linking by transglutaminases 1 and 2 in Alzheimer's disease. *J. Biol. Chem.* (1999) *274*, 30715-21.
49. Choi Y. C., Park G. T., Kim T. S., Sunwoo I. N., Steinert P. M., Kim S. Y.: Sporadic inclusion body myositis correlates with increased expression and cross-linking by transglutaminases 1 and 2. *J. Biol. Chem.* (2000) *275*, 8703-10.
50. Ahvazi B., Kim H. C., Kee S. H., Nemes Z., Steinert P. M.: Three-dimensional structure of the human transglutaminase 3 enzyme: binding of calcium ions changes structure for activation. *EMBO J.* (2002) *21*, 2055-67.
51. Heyman M.: Symposium on 'dietary influences on mucosal immunity'. How dietary antigens access the mucosal immune system. *Proc. Nutr. Soc.* (2001) *60*, 49-26.
52. Kagnoff M. F., Austin R. K., Hubert J. J., Bernardin J. E., Kasarda D. D.: Possible role for a human adenovirus in the pathogenesis of celiac disease. *J. Exp. Med.* (1984) *160*, 1544-57.
53. Arató A., Kósnai I., Szőnyi L., Tóth M.: Frequent past exposure to adenovirus 12 in coeliac disease. *Acta Paediatr. Scand.* (1991) *80*, 1101-2.
54. Matysiak-Budnik T., Candalh C., Dugave C., Namane A., Cellier C., Cerf-Bensussan N., Heyman M.: Alterations of the intestinal transport and processing of gliadin peptides in celiac disease. *Gastroenterology* (2003) *125*, 696-707.
55. Lundin K. E., Sollid L. M., Anthon森 D., Norén O., Molberg Ø., Thorsby E., Sjöström H.: Heterogeneous reactivity patterns of HLA-DQ-restricted, small intestinal T-cell clones from patients with celiac disease. *Gastroenterology* (1997), *112*, 752-9.
56. Molberg Ø., McAdam S. N., Korner R. et al.: Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat. Med.* (1998) *4*, 713-7.
57. Van der Wal Y., Kooy Y., van Veelen P., Peña S., Mearin L., Papadopoulou G., Koning F.: Selective deamidation by tissue transglutaminase strongly enhances gliadin-specific T cell reactivity. *J. Immunol.* (1998) *161*, 1585-8.
58. Molberg Ø., McAdam S., Lundin K. E., Kristiansen C., Arentz-Hansen H., Kett K., Sollid L. M.: T cells from celiac disease lesions recognize gliadin epitopes deamidated in situ by endogenous tissue transglutaminase. *Eur. J. Immunol.* (2001) *31*, 1317-23.
59. Sollid L. M., Molberg Ø., McAdam S., Lundin K. E.: Autoantibodies in coeliac disease: tissue transglutaminase – guilt by association? *Gut* (1997) *41*, 851-2.
60. Freitag T., Schulze-Koops H., Niedobitek G., Melino G., Schuppan D.: The role of the immune response against tissue transglutaminase in the pathogenesis of coeliac disease. *Autoimmun. Rev.* (2004) *3*, 13-20.

61. *Arepally G., Cines D. B.*: Pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Autoimmun. Rev.* (2002) *1*, 125-32.
62. *Korponay-Szabó I. R., Halttunen T., Szalai Zs., Laurila K., Kírály R., Kovács J. B., Fésüs L., Mäki M.*: In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies. *Gut.* (2004) *53*, 641-8.
63. *Korponay-Szabó I. R., Sulkanen S., Halttunen T., Maurano F., Rossi M., Mazzarella G., Laurila K., Troncone R., Mäki M.*: Tissue transglutaminase is the target in both rodent and primate tissues for celiac disease-specific autoantibodies. *J. Pediatr. Gastr. Nutr.* (2000) *31*, 520-7.
64. *Korponay-Szabó I. R., Laurila K., Szondi Zs., Halttunen T., Szalai Zs., Dahlbom I., Rantala I., Kovács J. B., Fésüs L., Mäki M.*: Missing endomysial and reticulin binding of coeliac antibodies in transglutaminase 2 knockout tissues. *Gut* (2003) *52*, 199-204.
65. *Halttunen T., Mäki M.*: Serum immunoglobulin A from patients with celiac disease inhibits human T84 intestinal crypt epithelial cell differentiation. *Gastroenterology* (1999) *116*, 566-72.
66. *Esposito C., Paparo F., Caputo I., Rossi M., Maglio M., Sblattero D., Not T., Porta R., Auricchio S., Marzari R., Troncone R.*: Anti-tissue transglutaminase antibodies from coeliac patients inhibit transglutaminase activity both in vitro and in situ. *Gut* (2002) *51*, 177-81.
67. *Webster A. D. B., Slavin G., Shiner M., Platts-Mills T. A. E., Asherson G. L.*: Coeliac disease with severe hypogammaglobulinemia. *Gut.* (1981) *22*, 153-7.
68. *Fry L.*: Dermatitis herpetiformis. *Baillière Clin. Gastr.* (1995) *9*, 371-94.
69. *Sárdy M., Kárpáti S., Merkl B., Paulsson M., Smyth N.*: Autoantibody populations directed against different transglutaminase isoenzymes in dermatitis herpetiformis and celiac disease. In: Conrad K., Fritzier M., Meurer M., Sack U., Shoenfeld Y. (szerkesztők): From proteomics to molecular epidemiology: relevance of autoantibodies. Pabst Science Publishers, Lengerich (2002) 3. kötet, 418-430.
70. *Vanderlugt C. J., Miller S. D.*: Epitope spreading. *Curr. Opin. Immunol.* (1996) *8*, 831-6.
71. *Preis K., Sárdy M., Horváth A., Kárpáti S.*: Immunoglobulin, complement, and epidermal transglutaminase deposition in the cutaneous vessels in dermatitis herpetiformis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* (2004) (megjelenés alatt).
72. *Fry L., Haffenden G., Wojnarowska F., Thompson B. R., Seah P. P.*: IgA and C3 complement in the uninvolved skin in dermatitis herpetiformis after gluten withdrawal. *Br. J. Dermatol.* (1978) *99*, 31-7.
73. *Seah P. P., Fry L., Mazaheri M. R., Mowbray J. F., Hoffbrand A. V., Holborow E. J.*: Alternate-pathway complement fixation by IgA in the skin in dermatitis herpetiformis. *Lancet* (1973) *II*: 175-177.
74. *Reunala T., Helin H., Pasternack A., Linder E., Kalimo K.*: Renal involvement and circulating immune complexes in dermatitis herpetiformis. *J. Am. Acad. Dermatol.* (1983) *9*, 219-23.
75. *Kárpáti S., Török É., Kósnai I.*: Discrete palmar and plantar symptoms in children with dermatitis herpetiformis. *Duhring. Cutis* (1986) *37*, 184-7.
76. *Helin H., Mustonen J., Reunala T., Pasternack A.*: IgA nephropathy associated with celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* (1983) *107*, 324-7.
77. *Reitamo S., Reunala T., Kontinen Y. T., Saksela O., Salo O. P.*: Inflammatory cells, IgA, C3, fibrin and fibronectin in skin lesions in dermatitis herpetiformis. *Br. J. Dermatol.* (1981) *105*, 167-177.
78. *Beutner E. H., Baugham R. D., Austin B. M., Plunkett R. W., Binder W. L.*: A case of dermatitis herpetiformis with IgA endomysial antibodies but negative direct immunofluorescent findings. *J. Am. Acad. Dermatol.* (2000) *43*, 329-32.
79. *Delacroix D. L., Dive C., Rambaud J. C., Vaerman J. D.*: IgA subclasses in various secretions and in serum. *Immunology* (1982) *47*, 383-5.
80. *Hall R. P., Lawley T. J.*: Characterization of circulating and cutaneous IgA immune complexes in patients with dermatitis herpetiformis. *J. Immunol.* (1985) *135*, 1760-1765.
81. *Szabó É., Husz S., Várkonyi T., Kiss Z. F.*: Dermatitis herpetiformis: relation between circulation immune complexes, small-intestinal mucosal status, and immunohistopathological findings. *Arch. Dermatol. Res.* (1987) *279*, 315-320.
82. *Roos A., Bouwman L. H., van Gijlswijk-Janssen D. J., Faber-Krol M. C., Stahl G. L., Daha M. R.*: Human IgA activates the complement system via the mannan-binding lectin pathway. *J. Immunol.* (2001) *167*, 2861-8.
83. *Caproni M., Feliciani C., Fuligni A., Salvatore E., Atani L., Bianchi B., Pour S. M., Proietto G., Toto P., Coscione G., Amerio P., Fabbri P.*: Th2-like cytokine activity in dermatitis herpetiformis. *Br. J. Dermatol.* (1998) *138*, 242-7.
84. *Amerio P., Verdolini R., Giangiacomi M., Proietto G., Feliciani C., Offidani A., Bossi G.*: Expression of eotaxin, interleukin 13 and tumour necrosis factor-alpha in dermatitis herpetiformis. *Br. J. Dermatol.* (2000) *143*, 974-8.
85. *Smith A. D., Streilein R. D., Hall R. P. 3rd.*: Neutrophil CD11b, L-selectin and Fc IgA receptors in patients with dermatitis herpetiformis. *Br. J. Dermatol.* (2002) *147*, 1109-17.
86. *Bozeman P., Learn D., Thomas E.*: Inhibition of the human leukocyte enzymes myeloperoxidase and eosinophil peroxidase by dapsone. *Biochem. Pharmacol.* (1992) *44*, 553-563.
87. *Debol S., Herron M., Nelson R.*: Anti-inflammatory action of dapsone: inhibition of neutrophil adherence is associated with inhibition of chemoattractant-induced signal transduction. *J. Leukoc. Biol.* (1997) *62*, 827-836.